

L1 ANSWER 2 OF 3 WPINDEX COPYRIGHT 2004 THE THOMSON CORP on STN

AN 2002-329540 [36] WPINDEX

DNC C2002-095181

TI Agents for treating cancer comprise cyanidin compounds.

DC B03 E13

IN HAGIWARA, A; IMAIDA, K; KODA, T; NAKAMURA, M; SHIRAI, T; TAMANO, S

PA (SANE-N) SAN-EI GEN FFI INC; (SANE-N) SANEIGEN FFI KK; (HAGI-I) HAGIWARA

A; (IMAI-I) IMAIDA K; (KODA-I) KODA T; (NAKA-I) NAKAMURA M; (SHIR-I) SHIRAI T; (TAMA-I) TAMANO S

CYC 94

PI WO 2002013836 A1 20020221 (200236) \* JA 18 A61K031-7048

RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ  
NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZW

W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CR CU CZ DE DK

DM

DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS KE KG KR KZ LC LK LR  
LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG

SI

SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

JP 2002053468 A 20020219 (200236) 6 A61K031-7048 <--

AU 2001056727 A 20020225 (200245) A61K031-7048

EP 1325748 A1 20030709 (200345) EN A61K031-7048

R: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT  
RO SE SI TR

US 2004053859 A1 20040318 (200421) A61K031-7048

ADT WO 2002013836 A1 WO 2001-JP4001 20010514; JP 2002053468 A JP 2000-245165

20000811; AU 2001056727 A AU 2001-56727 20010514; EP 1325748 A1 EP

2001-930119 20010514, WO 2001-JP4001 20010514; US 2004053859 A1 Cont of WO

2001-JP4001 20010514, Cont of US 2001-890410 20010910, US 2003-641280  
20030813

FDT AU 2001056727 A Based on WO 2002013836; EP 1325748 A1 Based on WO  
2002013836

PRAI JP 2000-245165 20000811

IC ICM A61K031-7048

ICS A23G003-00; A23L001-30; A23L002-52; A61K031-352; A61K035-78;

A61P001-00; A61P035-00

ICA A23L002-02; C07D311-62; C07H017-065

ICI C07D311:62, C07H017-065

/ BINARY DATA / NAKANO8tm001.TIF

AB WO 200213836 A UPAB: 20020610

BEST AVAILABLE COPY

NOVELTY - Agents for treating and preventing cancer comprise a cyanidin compound (I).

DETAILED DESCRIPTION - Agents for treating and preventing cancer comprise a cyanidin compound of formula (I).

R = H, beta -D-glucopyranoside or 6-malonyl- beta -D-glucopyranoside.

ACTIVITY - Cytostatic.

In tests using 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride induced stomach tumors in F344/DuCrj rats administration of an extract of 'malasakitoumolocoshi' containing 10.8% 3-O- ( beta -D-glucopyranosyl) cyanidine and 6.5% 3-O- (6-malonyl- beta -D-glucopyranosyl) cyanidine at 14.98 mg/kg/day for 32 days had an average number of tumors of 1.13 compared to 2.82 for a control.

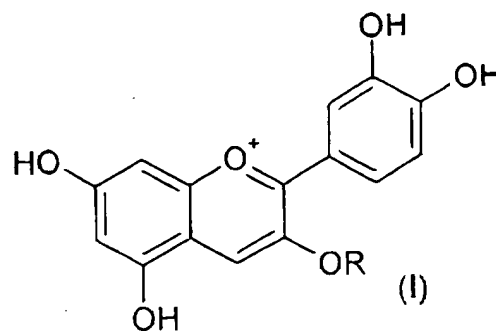
MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - For treating and/or preventing cancer, especially stomach cancer.

ADVANTAGE - Allows stable and effective prevention or treatment.

Dwg.0/2

FS CPI  
FA AB; GI; DCN  
MC CPI: B06-A01; B14-H01; B14-H02; E06-A01



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-53468

(P2002-53468A)

(43) 公開日 平成14年2月19日 (2002.2.19)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマート (参考)
A 6 1 K 31/7048		A 6 1 K 31/7048	4 B 0 1 4
A 2 3 G 3/00	1 0 1	A 2 3 G 3/00	1 0 1 4 B 0 1 7
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 B 0 1 8
2/52		A 6 1 K 35/78	U 4 C 0 6 7
A 6 1 K 35/78		A 6 1 P 1/00	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-245165 (P2000-245165)

(22) 出願日 平成12年8月11日 (2000.8.11)

(71) 出願人 000175283

三栄源エフ・エフ・アイ株式会社

大阪府豊中市三和町1丁目1番11号

(72) 発明者 白井 智之

愛知県名古屋市緑区黒沢台2丁目1210番地

(72) 発明者 今井田 克己

愛知県名古屋市名東区松井町88番地

(72) 発明者 萩原 昭裕

岐阜県可児市虹ヶ丘5番地3号

(72) 発明者 玉野 静光

愛知県一宮市小原町19番地3号

(74) 代理人 100065248

弁理士 野河 信太郎

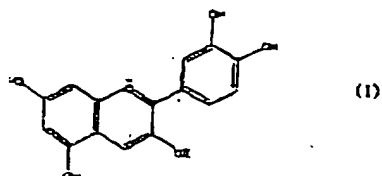
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シアニジン化合物を有効成分とする癌の予防又は治療剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 シアニジン化合物を有効成分として含有する癌の予防又は治療剤の提供。

【解決手段】 一般式 (I) で表されるシアニジン化合物を有効成分とする。式 (I) で表される化合物は、植物、例えばムラサキトウモロコシの水溶性抽出物として得られ、大腸癌に対してその発生を抑制する。

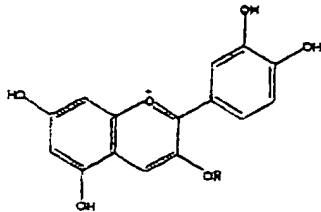


[式中Rは水素、-β-D-グルコピラノシド及び-6-マロニル-β-D-グルコピラノシドから成る群から選択される]

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式 (I) :

【化1】



【式中、Rは、H、 $\beta$ -D-グルコピラノシド及び  $\beta$ -マロニル- $\beta$ -D-グルコピラノシドからなる群から選択される】で表されるシアニジン化合物を有効成分として含有することからなる癌の予防又は治療剤。

【請求項2】 一般式 (I) で表される化合物が、植物の水溶性抽出物として用いられる請求項1に記載の剤。

【請求項3】 植物がムラサキトウモロコシである請求項2に記載の剤。

【請求項4】 癌が大腸癌である請求項1～3のいずれか1つに記載の剤。

【請求項5】 食品に添加して用いられる請求項1～4のいずれか1つに記載の剤。

【請求項6】 一般式 (I) で表されるシアニジン化合物又はこれを含有する植物の水溶性抽出物を添加してなる健康食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、一般式 (I) で表されるシアニジン化合物を有効成分として含有する癌の予防又は治療剤、及び一般式 (I) で表されるシアニジン化合物又はこれを含有する植物の水溶性抽出物を添加してなる健康食品に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 広く植物界に分布するアントシアニン系色素は着色料として用いられており、その生理活性として抗酸化特性を有することが知られている (特開平6-271850号)。また、近年では、この色素が環境発癌性物質であるヘテロサイクリックアミンの変異原性をインビトロで抑制することが指摘されている (第7回日本がん予防研究会 平成12年7月14～15日)。

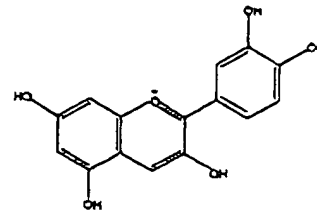
【0003】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、アントシアニン系色素の機能に関し鋭意研究したところ、特定のシアニジン化合物が大腸癌に制癌作用を有することを見出し、この発明を完成した。したがって、本発明によれば、一般式 (I) で表されるシアニジン化合物を有効成分として含有することからなる癌の予防又は治療剤、及び一般式 (I) で表されるシアニジン化合物又はこれを含有する植物の水溶性抽出物を添加してなる健康食品が提供される。

【0004】

【発明の実施の形態】 本発明において、シアニジン化合物とは、次式

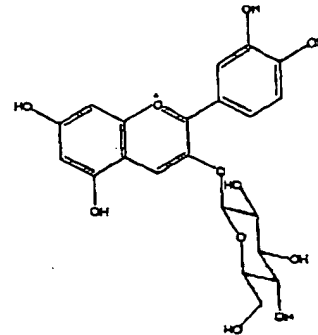
【化2】



で表されるシアニジン、次式

【0005】

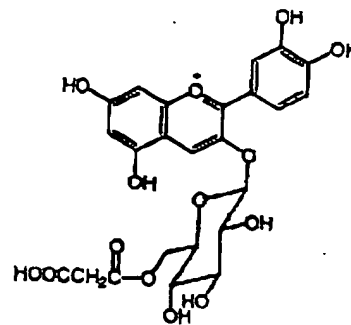
【化3】



で表される3-O-( $\beta$ -D-グルコピラノシル)シアニジン、及び次式

【0006】

【化4】



【0007】で表される3-O-( $\beta$ -マロニル- $\beta$ -D-グルコピラノシル)シアニジンをいう。これらシアニジン化合物は、植物又は植物培養細胞を材料として得ることができるが、当該分野で公知の方法を用いる半合成法もしくは全合成法によって得てもよい。

【0008】植物からシアニジン化合物を得る場合、その材料としては、ムラサキトウモロコシ、レッドキャベツ、及びストロベリー、ボイセンベリー、ラズベリー、クランベリー、ブラックベリー、ブルーベリーのようなベリー類、ブドウ及びハイビスカスからなる群から1種又は2種以上を選択して用いることができる。これらの植物は、茎、葉、根、花、果実、種子などのいずれの部分であってもよいが、例えばムラサキトウモロコシでは

種子、レッドキャベツでは葉、ベリー類では果実、ブドウでは果皮及びハイビスカスでは花弁を用いることが好ましい。

【0009】植物からシアニジン化合物を得る方法は、特に限定されない。しかし、シアニジン化合物は酸性条件下で安定であるため、例えば硫酸のような無機酸又はクエン酸のような有機酸を用いてpH約1~4の範囲に調整した酸性条件下で、水、アルコール、具体的にはメタノール、エタノールなどの低級アルコール、又はアルコール量が40%容量以下、例えば約25%容量の含水アルコールに、4~12時間、例えば一晩、植物を冷浸又は温浸によって浸漬する方法等で色素を抽出して水溶性抽出物とし、これをそのまま、又はろ過して、ろ液の形態で用いることができる。

【0010】この際、植物は、そのまま用いてもよいし、適当な大きさに切断もしくは破砕したものであってもよい。また、植物は、これらの種々の形態の乾燥物としてもよい。しかし、植物から十分にシアニジン化合物を抽出するには、適当な大きさ、例えば1~2cm程度に植物を細断することが好ましい。このようにして得られる水溶性抽出物は、シアニジン化合物(但し、一般式(I)のRは水素原子以外である)を含有するほか、炭水化物及び塩などを含むと考えられる。

【0011】このため、例えば、イオン交換樹脂もしくは非イオン性吸着樹脂での処理、ろ過処理などを1種以上組み合わせるか、又は一つの処理を同一もしくは異なる条件で繰り返し実施することによって、水溶性抽出物を精製し、シアニジン化合物とすることができる。また、Rが水素原子である一般式(I)のシアニジンは、上記水溶性抽出物を加水分解することによって得ることができる。

【0012】非イオン性吸着樹脂により抽出物を精製する場合は、例えばステレン系のデュオライト S-861(商標Duo-lite, U.S.A. ダイアモンド・シャムロック社製、以下同じ)、デュオライト S-862、デュオライト S-863又はデュオライト S-866; 芳香族系のセバピーズ SP70(商標、三菱化学(株)製、以下同じ)、セバピーズ SP70 9、セバピーズ SP825; ダイヤイオン HP10(商標、三菱化学(株)製、以下同じ)、ダイヤイオン HP20、ダイヤイオン HP21、ダイヤイオン HP40、及びダイヤイオン HP50; あるいはアンバーライト XAD-4(商標、オルガノ製、以下同じ)、アンバーライト XAD-7、アンバーライト XAD-2000を用いることができる。

【0013】また、イオン交換樹脂を使用する場合は、陽イオン交換樹脂として、ダイヤイオン SK 1B(商標、三菱化学(株)製、以下同じ)、ダイヤイオン SK 102、ダイヤイオン SK 116、ダイヤイオン PK 208、ダイヤイオン WK10、ダイヤイオン WK20など、また陰イオン交換樹脂として、ダイヤイオン SA 10A(商標、三菱化学(株)製、以下同じ)、ダイヤイオン SA 12A、ダイヤイ

オン SA 20A、ダイヤイオン PA 306、ダイヤイオン WA 10、ダイヤイオン WA 20などを使用することができる。ろ過処理としては、種々の機能性高分子膜を使用する限外ろ過、又は逆浸透処理が挙げられる。

【0014】本発明者らは、上記の方法により得られるシアニジン化合物は、癌、例えば大腸癌に対する抗癌作用を有することを認めた。したがって、本発明により、シアニジン化合物又はこれを含有する植物の水溶性抽出物を有効成分として含有する癌の予防又は治療剤が提供される。

【0015】該予防又は治療剤は、当該分野で公知の固体又は液体の賦形剤を用いて常法により製造することができる。固体の賦形剤としては、例えば、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ゼラチン、澱粉、デキストリン、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、合成ならびに天然のケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、乾燥酵母が挙げられる。また、液体の賦形剤としては水、グリセリン、プロピレングリコール、単シロップ、エタノール、脂肪油、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトールが挙げられる。また、この剤は、所望により緩衝剤、安定化剤、希釈剤、甘味剤、粘滑剤、防腐剤、着香剤及び着色剤のような通常の添加剤と混合されていてもよく、常法又はその他の適切な方法で、散剤、錠剤、乳剤、カプセル剤、顆粒剤、チュアブル、液剤、シロップ剤等の経口投与用形態に製造することができる。

【0016】本発明でいう健康食品とは、通常の食品より積極的な意味での保健、健康維持・増進等の目的をもった食品をいい、本発明のシアニジン化合物又はこれを含有する植物の水溶性抽出物を、食品に添加することにより、大腸癌の予防又は治療効果を期待できる健康食品として用いることができる。例えば、食品として、澱粉、小麦粉、糖、シロップのようなそれ自体食品として使用可能な固体、液体又は半固形の製品、例えばパン、麺類、キャンディ、クッキー等の菓子類、その他の固形製品、ドレッシング、ソース等の風味調味料、清涼飲料、栄養飲料、スープなどの液体製品、ゼリーのような半固形製品、又はそれらの加工品、半加工品を使用して、これらの製造工程又は最終製品に本発明のシアニジン化合物等を混合又は噴霧等して健康食品とすることができる。

【0017】医薬品として使用する場合、本発明のシアニジン化合物の用量は、体重60kgの成人に一日当たり0.5~50mgであり、30~50mgであることが好ましい。また、健康食品としての使用時には、1~10mgの範囲での着色料としての使用時より多いが、食品の味や外観に影響を及ぼさず、上記の医薬品としての使用時よりも少ない量、例えば10~30mgの範囲で用いることが好ましい。しかしながら、用量は、シアニジン化合物を服用する人

の健康状態、投与方法及び他の剤との組み合わせなどの種々の因子により変動し得る。

【0018】本発明にかかるシアニジン化合物は、元来、天然に多くの植物に含まれており、かつ食品添加物として使用されていることから、癌を予防又は治療する物質として安全かつ有効に使用できるとともに、経済的に製造できるという特長を有する。

【0019】

【実施例】以下、実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1：水16リットル、エタノール4リットルと濃硫酸90gの混合液（pH2.3）に、乾燥させたムラサキトウモロコシ（芯23%と種子77%の混合物、芯は1~2cmの大きさに細断）2kgを投入し、室温下に一夜放置して、赤色素を抽出した。抽出後、60メッシュ金網にて固液分離した液にろ過助剤（昭和化学工業（株）製 ラジオライト#50）を1%配合してろ過し、ムラサキトウモロコシ色素の水溶性抽出液約16リットルを得た。

【0020】この抽出液を合成吸着樹脂アンバーライトXAD-7（オルガノ製、1.5リットル）を用いて吸着処理し、水5リットルで樹脂をよく洗浄した後、0%および80%含水エタノールでグラジエントをかけて目視にて赤色画分を取得し、溶出液4.8リットルを得た。この溶出液を、限外ろ過膜（AHP-2013膜：旭化成製、分画分子量50,000）を用いて3kg/cm<sup>2</sup>、20℃で処理した。次いで、このろ液に希硫酸を加えてpH2.0に調整し、水5リットルを加えた後、逆浸透膜（NTR-7250膜：日東電工製、分画分子量約3000）を用いて夾雑物を透過除去し、精製された色素成分からなる残液1リットルを得た。

【0021】次いで、この液体を減圧下で濃縮し、色価E10%1cm = 200（当該対象の色素含有溶液の可視部での極大吸収波長（510nm付近）における吸光度を測定し、該吸光度を10w/v%溶液の吸光度に換算して算出）の精製色素液80gを得た。この色素液中には、本発明にかかる大腸癌抑制の有効成分である、3.4重量%の3-O-(β-D-グルコピラノシル)シアニジンと1.7重量%の3-O-(6-マロニル-β-D-グルコピラノシル)シアニジンが含まれていた。この色素液80gに水130gとエタノール40g、クエン酸（結晶）10gを加え、色価E10%1cm = 60のムラサキトウモロコシ色素の液剤260gを調製した。

【0022】実施例2：DMH（1,2-ジメチルヒドราジンジヒドロクロライド、東京化成工業（株）製、Lot. FIH01-UR）を大腸発癌のイニシエーターとして用い、PhIP（2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-b]ピリジン、Tronto Research Chemical Inc. 製、Lot. 5-YCX-55-2）による、その発癌促進作用に対するムラサキコーン

色素（三栄源エフ・エフ・アイ（株）製、Lot. 990519、10.8%の3-O-(β-D-グルコピラノシル)シアニジン及び6.5%の3-O-(6-マロニル-β-D-グルコピラノシル)シアニジンを含む、以下PCCという）の発癌抑制作用を検討した。

【0023】被験体にはオスのF344/DuCrj系ラット（日本チャールス・リバー（株））を用い、これにDMHを20mg/kgを週1回、計4回皮下投与することによりDMH処置し、基礎飼料のみ（日本農産工業（株）製、ラボMRストック、第1群）、PhIP（200ppm）のみ（第2群）、及びPhIP（200ppm）とPCC（5%）の混合物（第3群）を、32週間のあいだ自由に摂取させた（各20匹）。

【0024】a) 生存率及び臨床症状

実験期間中、第2群の1匹に死亡例が認められた以外は、試験終了時まで生存した。また、第3群に、PCCの投与に起因すると考えられる被毛の着色及び黒色の糞便が認められた。

【0025】b) 体重及び飼料等の摂取量

体重は実験開始後14週まで週1回、その後は2週に1回、飼料摂取量は14週までは体重測定と同様にし、14週以降は隔週ごとに1回、2日間の摂取量を、電子天秤（LC2200、ザルトリウス（株）製）を用いて個別に測定した。DMH処置期間中、各群の体重は約116~210gの範囲で推移し、同程度であった。しかし、被験物質の投与期間中、第2群と第3群の体重は約230gから315gに同程度に増加したが、第1群（約360gまで増加）と比較して、有意に低かった。各群とも、飼料摂取量に有意な差は認められなかった（図1）。第3群で、投与濃度、平均体重及び平均飼料摂取量より算出したPCCの平均摂取量は3744.38mg/kg/日であり、PhIPの平均摂取量は、第2群で11.98mg/kg/日、第3群で14.98mg/kg/日であった。

【0026】c) 摂水量

第1週より第14週まで週1回、以後隔週ごとに1回、2日間の摂水量を電子天秤（LC2200、ザルトリウス（株）製）を用いて測定した。DMH処置期間中、各群の摂水量は同程度であった。被験物質の投与期間中、第5及び第6週目に、第3群の摂水量（約24g/動物/日）が第1群（約20g/動物/日）及び第2群（約19g/動物/日）と比較して高い傾向が見られたが、それ以降はこれらの群と同等の値であった。

【0027】d) 肉眼的病理学的検査

実験終了時、生存しているラットを絶食後、深麻酔下に放血後安楽死させ、第2群の死亡したラットと併せて剖検し、腫瘍の形成を胸腔及び腹腔内諸器官について肉眼的に検査して、表1に示す結果を得た。

【0028】

【表1】

群	腫瘍を有している個体数(匹)	腫瘍の数(個)	腫瘍数/ 腫瘍のある個体数
第1群	4	5	1.25
第2群	17	48	2.82
第3群	8	9	1.13

【0029】いずれのラットについても、大腸(盲腸、結腸、直腸)以外の他の臓器には、腫瘍の形成が認められなかった。一方、大腸で形成された腫瘍は癌であることが、肉眼的病理学的検査により認められた。

【0030】e) 結論

表1に示すように、PCCを投与した群は、個体当たりの腫瘍の数が基礎飼料のみを投与した場合と同程度であ

り、PCCが大腸でのPhIPによる発癌促進を抑制し、かつ体重の増加などの悪影響を及ぼさないことが分かった。

【0031】実施例3：実施例1で得たムラサキトウモロコシ色素液剤を用いて、下記の処方方で材料を混合、ろ過した後、250mlのビンに充填し、90℃で30分間殺菌して、ベリー風味の果汁入り清涼飲料を調製した。

砂糖	7.50
果糖ブドウ糖液糖(Brix75度)	5.00
クエン酸(結晶)	0.20
1/5リンゴ濃縮透明果汁	2.00
ムラサキトウモロコシ色素液剤	0.10
ベリーフレーバー	0.05
水	85.15
計	100.00 kg

この飲料を500ml飲用した場合、-O-(β-D-グルコピラノシル)シアニジンの摂取量は4.65mg、3-O-(6-マロニル-β-D-グルコピラノシル)シアニジンの摂取量は2.33mgであった。

【0032】実施例4：実施例1で得たムラサキトウモ

グラニュー糖	65.0
水飴	50.0
水	10.0
クエン酸(結晶)	0.5
ムラサキトウモロコシ色素液剤	0.1
計	100.00 kg

【0033】参考例1：実施例1で調製したムラサキトウモロコシ色素液剤の構成成分を、HPLCにより分析した。液剤0.1gを100mlの蒸留水に混合し、20μlを、L-カラム ODS((財)化学物質評価研究機構製、直径4.6x250mm)に注入した。移動相は0.5%トリフルオロ酢酸とアセトニトリルを用い、アセトニトリルで、10~15%で10分、15~30%で50分、30~100%で5分、100%のみで5分のリニアグラジエントをかけた。流速は1.0ml/分、温度は40℃とし、510nmでの強度を検出した。この結果、図2に示す結果が得られ、3-O-(β-D-グルコピラノシル)シアニジン(A)と3-O-(6-マロニル-β-D-グルコピ

ロコシ色素液剤を用いて、下記の処方方で、ハードキャンデーを調製した。色素液剤は、グラニュー糖、水飴、水を150℃に加熱して溶解させた混合物にクエン酸とともに加え、これを成型してキャンディーを得た。

ラノシル)シアニジン(B)が、独立したピークとして確認された(図2)。

【0034】

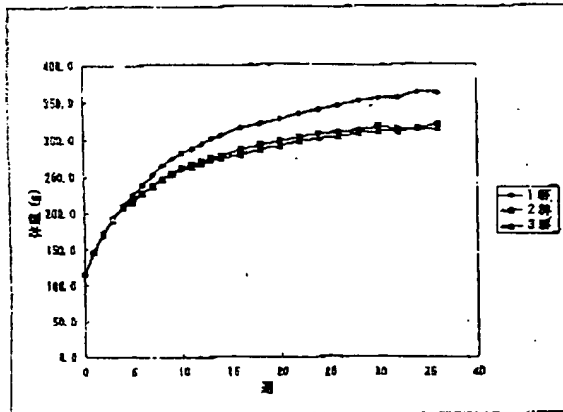
【発明の効果】本発明によれば、天然に多くの植物に含まれるシアニジン化合物を、安全かつ効果的に癌を予防又は治療する剤として利用することができる。

【図面の簡単な説明】

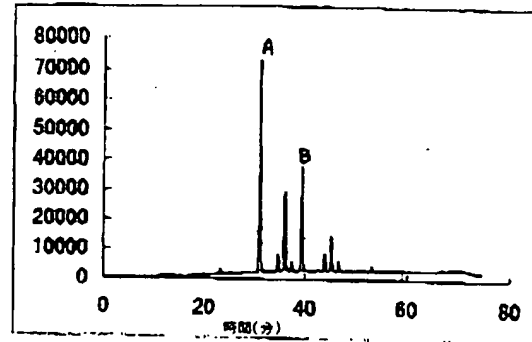
【図1】ラット各群の体重増加を示す図である。

【図2】ムラサキトウモロコシから得られた色素液剤のHPLC分析の結果である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

A 6 1 P 1/00

35/00

// A 2 3 L 2/02

C 0 7 H 17/065

F I

A 6 1 P 35/00

A 2 3 L 2/02

C 0 7 H 17/065

A 2 3 L 2/00

テ-マ-ド (参考)

4 C 0 8 8

C

F

(72)発明者 中村 幹雄

大阪府豊中市三和町1丁目1番11号

(72)発明者 香田 隆俊

大阪府豊中市三和町1丁目1番11号

Fターム(参考) 4B014 GB06 GG04 GK05 GK12 GL10

4B017 LC03 LG04 LK06 LK11 LL03

LL09

4B018 LB01 LB08

4C057 AA06 AA12 BB02 DD01 KK07

4C086 AA01 AA02 EA11 MA01 MA04

NA14 ZA66 ZB26

4C088 AB78 AC04 BA13 BA32 CA05

CA06 CA08 CA14 CA17 NA14

ZA66 ZB26



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**